

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert LANG

Ancien Externe des Hôpitaux

Médaille des Epidémies

NÉ A ROUEN LE 16 JUIN 1902

LA SENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

PRÉSIDENT:

M. FERNAND BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

—
1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert LANG

Ancien Externe des Hôpitaux

Médaille des Epidémies

NÉ A ROUEN LE 16 JUIN 1902

LA SENSIBILITÉ
AUX MÉDICAMENTS

PRÉSIDENT:

M. FERNAND BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1929



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LÆPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
	CARNOT
Clinique médicale	BEZANÇON
	ACHARD
	N.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
	DELBET
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*modeste témoignage de ma
profonde reconnaissance et
de ma grande affection.*

A MA SŒUR

AUX MIENS, A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

stage	{	PROFESSEUR SERGENT
		PROFESSEUR HARTMANN
		DOCTEUR HALLÉ

Externat	{	1923-24	PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ
		1924-25	DOCTEUR BOIDIN
		1925-26	PROFESSEUR GUILLAIN
		1926-27	PROFESSEUR AGRÉGÉ JOUSSET
		1927-28	DOCTEUR APERT
		1928-29	DOCTEUR F. RAMOND
		1929	DOCTEUR SENÈQUE

Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ABRAMI Pathologie médic.	JOYEUX Parasitologie
ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie	LABBÉ (Henri) . . Chimie biologique
AUBERTIN Pathologie médic.	LARDENNOIS . . Pathologie chirur.
BASSET Pathologie chirur.	LEMAITRE Oto-rhino-laryn- gologie
BAUDOUIN Pathologie médic.	LEROUX Anatomie pathol.
BINET Physiologie	LÉVY-SOLAL . . Obstétrique
BLANCHETIÈRE . . Chimie biologique	LHERMITTE . . Pathologie ment.
BROCQ Pathologie chirur.	LIAN Pathologie médic.
BRULÉ Pathologie médic.	MATHIEU Pathologie chirur.
CADENAT Pathologie chirur.	MERCIER (F.) . . Pharmacologie
CHABROL Pathologie médic.	METZGER Obstétrique.
CHIRAY Pathologie médic.	MONDOR Pathologie chirur.
CLERC Pathologie médic.	MOURE Pathologie chirur.
DEBRÉ Hygiène	MULON Histologie
DOGNON Physique	OBERLING . . . Anatomie pathol.
DONZELOT . . . Pathologie médic.	PHILIBERT . . Bactériologie.
DUVOIR Médecine légale	QUÉNU Pathologie chirur.
ÉCALLE Obstétrique.	RICHET FILS . . Physiologie.
FIESSINGER . . Pathologie médic.	SÉZARY Dermatologie, et syphiligraphie
GARNIER Pathologie expér.	VALLERY-RADOT . . Pathologie médic.
GATELLIER . . . Pathologie chirur.	(Pasteur) . . Obstétrique.
GIROUD Histologie	VAUDESCAL . . Ophtalmologie.
HARVIER Pathologie médic.	VELTER Histologie
HEITZ-BOYER . . Urologie	VERNE Anatomie.
HOVELACQUE . . Anatomie	
HUTINEL Pathologie médic.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT ...	Obstétrique.	RETTERER ...	Histologie.
LEQUEUX ...	Obstétrique	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT.

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirur.	LÉRI	Clinique médicale
AUVRAY	Clinique chirur.	MOCQUOT ...	Clinique chirur.
CHEVASSU ...	Clinique chirur.	PROUST	Clinique chirur.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale	SCHWARTZ ...	Clinique chirur.
LE LORIER ..	Clin. obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé . . .	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie
CHAILLEY-BERT		Éducation physique
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*modeste témoignage de ma
profonde reconnaissance et
de ma grande affection.*

A MA SŒUR

AUX MIENS, A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

stage	{	PROFESSEUR SERGENT
		PROFESSEUR HARTMANN
		DOCTEUR HALLÉ

Externat	{	1923-24	PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ
		1924-25	DOCTEUR BOIDIN
		1925-26	PROFESSEUR GUILLAIN
		1926-27	PROFESSEUR AGRÉGÉ JOUSSET
		1927-28	DOCTEUR APERT
		1928-29	DOCTEUR F. RAMOND
		1929	DOCTEUR SENÈQUE

A M. LE PROFESSEUR PASTEUR-VALLERY-RADOT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

*en témoignage de profonde
gratitude et de très respectueux
hommage.*

A M. LE DOCTEUR ED. JOLTRAIN

Chef de Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*inspirateur de cette thèse, nous le
prions d'agréer l'expression de
notre reconnaissance pour l'aide
précieuse et le bienveillant accueil
que nous avons toujours trouvés
auprès de lui.*

A M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale.
Médecin de l'Hôpital St.-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.
Officier de la Légion d'Honneur.

*Hommage de respectueuse et
profonde gratitude pour le
grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de
cette thèse.*

INTRODUCTION

La notion de sensibilité aux médicaments est connue de longue date, les anciens avaient remarqué l'importance de l'accoutumance dans les variations de cette sensibilité. Dès qu'on soulève cette question, il vient à l'esprit de chacun l'exemple fameux de MITHRIDATE, roi de Pont, qui s'était accoutumé aux poisons par l'emploi régulier de doses progressivement croissantes, en y joignant, dit-on, l'emploi d'un antidote resté longtemps célèbre, la thériaque de MITHRIDATE.

De tous temps des faits de sensibilité ou d'intolérance à certains médicaments ont été rapportés et, sans autre explication, classés parmi les phénomènes d'idiosyncrasie.

C'est seulement à la suite de travaux sur l'anaphylaxie aux albumines et aux protéines que l'on s'aperçut de leur analogie avec les phénomènes de sensibilité médicamenteuse. A ce moment furent publiés les premiers cas d'anaphylaxie aux médicaments.

Il nous a paru intéressant de rassembler un certain nombre d'observations, de les étudier à la lumière des découvertes modernes sur les diathèses et les chocs et de voir dans quelle mesure on peut les rapprocher de ces phénomènes.

Ce travail trouvant sa conclusion pratique dans la possibilité d'obtenir la guérison des troubles par désensibilisation des sujets.

Toutefois, nous éliminerons de cette étude, bien qu'ils fassent partie des agents thérapeutiques, les sérums équins prophylactiques ou curatifs, car les accidents qu'ils déterminent relèvent de l'anaphylaxie aux albumines connue depuis longtemps .

HISTORIQUE

Si l'on a repris ces dernières années la question de la sensibilité aux médicaments, c'est pour insister à nouveau sur ses caractères ; cette notion est connue néanmoins depuis longtemps et les observations de sensibilité médicamenteuse et, plus particulièrement d'urticaire médicamenteuse sont assez nombreuses.

Les substances les plus variées ont été signalées ; dans le dictionnaire de DECHAMBRE sont citées les observations suivantes :

LORRY rapporte un cas d'urticaire par eau de chaux ; du même auteur, un autre cas par inhalation d'huile de foie de morue altérée, à forte odeur de poisson pourri. La teinture de pimprenelle (KAUFMANN), le semen-contra (HUFELAND) et son alcaloïde, la santonine (SIEVEKING), l'essence de térébenthine administrée par voie buccale, les baumes de térébenthine et d'autres substances résineuses en inhalation (KAPOSI) ; enfin on signale encore le baume de copahu (BEHREND), l'essence d'anis, les semences de cima (NEUMANN).

Les médicaments d'un usage plus courant ont donné lieu à des observations plus nettes encore. Le sulfate de quinine par voie buccale provoque de l'urticaire (KING, DUMAS) alors que par voie hypodermique il est inoffensif (GODET). Le sulfate de cinchonidine, autre alcaloïde du quinquina produit le même effet (KEMPER). Le

quinquina lui-même est signalé (DUMAS). L'opium de même chez certains sujets, voir son alcaloïde principal, la morphine, provoquent l'urticaire; administré par voie buccale (SCHEBY BUCH), par voie sous-cutanée (ZEISSEL). Cette sensibilité à la morphine est poussée parfois très loin, quelques gouttes répandues dans une chambre (APOLANT), le fait pour un médecin d'avoir pratiqué plusieurs injections de morphine chez ses clients dans la journée (BRUGGISSER) suffisent à déterminer les accidents.

Un certain nombre d'autres médicaments susceptibles de déterminer des troubles analogues sont cités : la valériane (KAPOSI), la jusquiame, le salicylate de soude, l'arsenic (IMBERT, GOURBEYRE), l'iodure de potassium (GODET), le bromure de potassium (VOISIN), le chloral (MARTINET, thèse, Paris 1875).

Mais à la suite des travaux sur l'anaphylaxie, l'étude de la sensibilité médicamenteuse entre dans une phase nouvelle.

C'est en 1902 que RICHET et PORTIER publient leurs premières expériences d'anaphylaxie, à la suite des recherches sur le sérum d'anguille, puis sur les poisons des actinies ; montrant que l'injection de cette dernière substance, loin de favoriser une seconde injection déterminait au contraire chez le chien une hypersensibilité telle, que la dose égale à 1/20 de la dose primitive déterminait en quelques secondes des phénomènes graves avec vomissements violents ; dyspnée, paraplégie, etc....

L'année suivante, en 1903, ARTHUS publie le résultat des recherches sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval.

La même année, VON PIRQUET et SCHICK rapportent une observation d'hypersensibilité de l'homme vis-à-vis du sérum.

A partir de cette période les travaux se multiplient pour préciser cette notion fondamentale d'anaphylaxie.

Comme bien l'on pense, on cherche à rattacher à cette notion récente, un certain nombre de faits encore inexpliqués et parmi

ceux-ci les phénomènes de sensibilité médicamenteuse devaient fatalement attirer l'attention des cliniciens.

En 1910, BRUCK rapporte un cas de sensibilité à l'antipyrine et un autre de sensibilité à l'iodoforme, dans les deux cas les expériences d'anaphylaxie passive chez le cobaye furent positives.

CRUVEILHIER (*C. R. Soc. Biologie*, 29 Juillet 1911) rapporte les résultats d'essais d'anaphylaxie active chez le cobaye en le sensibilisant à l'antipyrine.

MANOÏLOFF, à la suite d'un cas d'intolérance marquée au bromure de sodium et au sulfate de quinine, constate que les cobayes injectés avec le sérum de ce malade, présentaient avec des doses normales pour l'animal non injecté, des accidents toxiques et parfois rapidement mortels.

En France, de nouvelles observations sont rapportées: PAGNIEZ (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 6 Mars 1914) publie 2 cas d'anaphylaxie à l'antipyrine.

ACHARD et FLANDIN (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 13 Mars 1914) font une communication sur l'intolérance médicamenteuse et leurs recherches sur l'anaphylaxie passive.

A la suite des travaux de RICHET et PORTIER, WIDAL, ABRAMI, PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, BRISSAUD, LERMOYER et JOLTRAIN ont montré, fait capital, que des phénomènes en tous points comparables à ceux de l'anaphylaxie sérique, pouvaient être reproduits par l'ingestion de certains aliments, par inhalation de certaines poussières (poils, pollens), par l'injection intra-veineuse de substances cristalloïdes comme le carbonate de soude, le chlorure de sodium. Ils furent ainsi amenés à rapprocher de ces faits certains cas de sensibilité médicamenteuse, à l'antipyrine tout d'abord; et dès 1920, WIDAL et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT rapportaient une observation très démonstrative d'anaphylaxie à l'antipyrine suivie de désensibilisation. Ce

qui achève, en effet, d'établir l'identité entre les crises ainsi obtenues et celles des chocs anaphylactiques, c'est que l'on peut les éviter, les atténuer par la Skeptophylaxie, les inoculations de petites doses des substances déchaînantes ou obtenir leur disparition par les méthodes générales de désensibilisation.

LA SENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE.

La sensibilité aux médicaments comprend un ensemble de faits où le sujet présente des phénomènes réactionnels plus ou moins violents à la suite d'une prise du médicament. Il ne s'agit pas là des faits où, pour obtenir l'action thérapeutique désirée, il faut chez tel sujet, une dose moitié moins forte que chez tel autre. Il s'agit plus exactement des faits d'hypersensibilité médicamenteuse dont l'intolérance au médicament est le résultat.

Ainsi se groupent toute une catégorie de phénomènes qui jusque-là étaient compris sous le terme d'idiosyncrasie. Ce terme « qui dit tout et ne dit rien » (RICHAUD) éthymologiquement *idios*=propre, *sunkrasis*=mélange, exprime l'état particulier qui fait que chaque individu vit, pense, sent à sa manière, mais également ressent et traduit les impressions déterminées par les agents extérieurs physiques ou chimiques identiques.

Ce terme appliqué à l'action des médicaments, n'exprime pas uniquement le fait d'une sensibilité exagérée aux actions médicamenteuses, il peut, au contraire, servir à exprimer une sensibilité diminuée, une insensibilité relative aux actions toxiques ou médicamenteuses.

De là par déformation on en est arrivé presque à en faire le synonyme d'intolérance médicamenteuse.

Ce terme commode, qui ne manque pas de pittoresque, dispense de tout effort de compréhension, et met à l'abri de toute demande indiscrete d'explication, ne doit donc être considéré que comme provisoire, comme un terme d'attente, ainsi que le faisait déjà remarquer FOUSSAGRIVES dans le dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.

Le terme d'idiosyncrasie se trouvera d'ailleurs employé de moins en moins, au fur et à mesure que les faits qu'il désigne auront trouvé leur explication. Nous apporterons aujourd'hui un certain nombre de faits méritant d'être enregistrés, pouvant aider par comparaison à saisir la signification de certains phénomènes pathologiques jusqu'à présent inexplicables.

Mais il ne sera pas possible d'étudier en un syndrome commun tous ces faits, car, et c'est bien le cas de le remarquer, chaque individu va manifester sa sensibilité au médicament, par des troubles dont quelques-uns sont communs, mais dont la plupart lui sont propres et sont sous la dépendance de son état physiologique même.

Enfin, la voie d'absorption, la vitesse d'absorption dans certains cas, viendront modifier encore ce tableau clinique.

Nous analyserons donc successivement un certain nombre d'observations en insistant chaque fois sur les particularités qu'elles renferment ; seules les observations les plus récentes signalant des faits peu connus de sensibilité dont nous avons eu connaissance seront reproduites plus loin.

I. — Sensibilité médicamenteuse par Voie digestive.

En abordant l'étude de la sensibilité médicamenteuse une notion attire immédiatement l'attention; celle du terrain: elle n'avait d'ailleurs pas échappé à l'attention des anciens.

De tous temps en effet, on avait remarqué que certaines familles, certaines catégories d'individus, dont la constitution particulière n'était pas précisée, étaient plus souvent que d'autres sujets à des troubles de cet ordre. La mise en valeur de la notion de diathèse par WIDAL est venue préciser cette question délicate.

Cette notion de terrain qui fait en grande partie la différence entre l'anaphylaxie humaine et celle de l'animal est en effet des plus importantes, car tout individu ne se sensibilise pas, le seul fait de pouvoir se sensibiliser semble la marque même d'un état pathologique qui paraît transmissible héréditairement. Le fait avait été signalé pour l'asthme, nous avons pu rapporter un cas de sensibilité à la quinine chez un enfant dont le père ne supportait pas non plus ce médicament. Cette notion de terrain commande non seulement la manifestation clinique du choc, mais encore, semble-t-il, préside à l'éclosion de l'anaphylaxie elle-même. La parenté évidente de l'asthme, du rhume des foins, de l'urticaire, de la migraine et leur constatation si fréquente dans certaines races et dans certaines familles, prouvent bien, dit WIDAL, que, « parmi les organismes soumis à l'inhalation des mêmes particules, à l'ingestion des mêmes aliments, seuls sont susceptibles de s'y sensibiliser ceux qui offrent à

l'anaphylaxie un terrain propice ». Il s'agit là, semble-t-il, d'une véritable tare humorale pathologique réalisant une sorte de diathèse, caractérisée par l'instabilité de l'équilibre des humeurs de ces individus, la facilité avec laquelle s'installe le déséquilibre humoral auquel WIDAL et ABRAMI donnèrent le nom de colloïdoclasie.

Cette tare humorale rend compte de l'éclosion de phénomènes de choc, indépendants de toute sensibilisation antérieure. De nombreux cas viennent à l'appui de cette thèse, les accidents les plus disparates comme chez ce malade dont M. JOLTRAIN a rapporté l'observation, ou cette femme de WIDAL, ABRAMI et LERMOYER qui, sous l'influence des causes les plus diverses dans un espace de onze années a des érythèmes prurigineux, de l'urticaire, de l'eczéma, du coryza spasmodique, du rhume des foins et des attaques d'asthme, tous troubles qui s'intriquent et se combinent de telle sorte qu'on les voit déclanchés par le froid, l'absorption de certains médicaments, la respiration de pollens de rose et la présence de polypes nasopharyngiens.

Les prédispositions organiques, les tares héréditaires ou acquises de chacun de nous constituent autant de causes d'idiosyncrasie ou d'anaphylaxie.

Lorsqu'on recherche alors les facteurs qui déterminent ce terrain, qui permet lui-même l'apparition des phénomènes de choc, il est certain que le fonctionnement défectueux des glandes à sécrétion interne doit être incriminé ; la clinique étant là pour vérifier cette affirmation.

Autrefois déjà, avant qu'on ait établi l'intervention de l'anaphylaxie dans l'asthme, des auteurs comme MONCORGE, GLEY, GAUTIER DE CHAROLLES avaient rapporté des observations où étaient signalés les liens qui unissent cette affection aux troubles du fonctionnement du corps thyroïde ; mais c'est surtout à LÉOPOLD, LÉVI et DE ROTHSCHILD que l'on doit d'avoir mis en pleine lumière cette question des asthmes, endocriniens.

L'observation d'une malade a permis à WIDAL, ABRAMI et de GENNES de montrer un asthme favorisé dans son développement et régi dans le cycle de son évolution par l'état fonctionnel de l'ovaire puis de la glande thyroïde. L'opothérapie fit disparaître chez cette

malade pendant la durée de l'application, et les troubles endocriniens et les phénomènes asthmatiques.

Des faits analogues sont très fréquents. Déjà beaucoup d'auteurs avaient noté avec LÉVY, HERTOGHE, RAPIN, l'action suspensive de la grossesse sur l'urticaire et l'asthme.

Système endocrinien et système organo-végétatif sont étroitement liés l'un à l'autre.

Il y a un terrain particulier aussi pour que telle ou telle localisation se produise. BOUCHE et HUSTIN ont démontré l'importance du système sympathique en matière de colloïdoclasie. TINEL et SANTENOISE ont récemment rapporté quelques faits intéressants. Ces derniers, par la recherche de la crise hémoclasique, l'étude du réflexe oculo-cardiaque, établissent dans les crises paroxystiques d'anxiété, d'agitation maniaque et d'épilepsie, l'existence à la fois des chocs anaphylactiques et de perturbations sympathiques. Ils ont mis en évidence, au début de la crise d'anxiété le choc hémoclasique, montré que les paroxysmes surviennent chez les sujets en état de susceptibilité spéciale que révèle l'étude de l'hémoclasie alimentaire.

« Cette susceptibilité, dit M. JOLTRAIN, paraît correspondre à un état spécial du tonus vaso-sympathique, de même que le choc est en somme manifesté par un ensemble de réactions du système organo-végétatif. C'est l'hypervagotonie qui correspond à cet état. En réalité, ajoute ce dernier, tout est encore à défricher dans ce domaine, nous ignorons quels rapports intimes unissent ces deux facteurs, soit que d'origine différente ils se rencontrent et s'unissent accidentellement pour provoquer les troubles observés, soit qu'ils se conditionnent l'un l'autre, soit enfin qu'ils traduisent parallèlement l'action primitive d'une même cause inconnue ».

Cette notion de terrain si importante, que nous venons d'exposer, sera retrouvée dans l'observation que nous allons maintenant étudier. Nous verrons, chemin faisant, l'influence que peuvent avoir dans l'apparition de la sensibilisation, certaines affections intercurrentes aiguës, ou chroniques comme le diabète.

En premier lieu, nous étudierons la sensibilité à l'antipyrine qui représente le type de la sensibilisation par ingestion ; la voie d'ab-

sorption, la vitesse d'administration modifient les caractères des accidents. Ce produit d'autre part, du fait de son emploi courant, fut parmi les premiers signalés, représentant le cristalloïde dont les accidents anaphylactiques furent publiés depuis longtemps. C'est en 1920 que WIDAL et VALLERY-RADOT publiaient sur ce sujet une observation des plus typiques.

Il s'agissait d'une femme, qui prenait à 24 ans de l'antipyrine pour la première fois et en reprenait sans le moindre incident jusqu'à l'âge de 33 ans, soit pendant neuf années. Ce n'est qu'au bout de cette période de sensibilisation, quelque temps après l'apparition des premiers symptômes d'un diabète, que l'absorption d'antipyrine est suivie d'accidents cutanés. Depuis, toute nouvelle ingestion du médicament est suivie d'accidents cutanés du même type, quelques minutes après la prise d'un cachet la malade présentait dans la région labiale, une sensation de brûlure, les lèvres et leur pourtour devenaient rouges et tuméfiés, quelques heures après, de petites vésicules apparaissaient sur cet érythème, les jours suivants ces vésicules se desséchaient. Néanmoins, la malade continuait à absorber de l'antipyrine jusqu'à l'âge de 42 ans. Puis jusqu'à 49 ans, c'est-à-dire pendant 7 ans, cessait toute absorption. C'est alors qu'elle entra à l'hôpital Cochin pour traiter son diabète. Un essai est pratiqué à ce moment qui montre que l'état d'anaphylaxie persistait. Neuf minutes après l'absorption de 0 gr. 75 d'antipyrine les accidents cutanés apparurent. Ces accidents furent caractérisés par une sensation de brûlure périlabiale avec œdème rouge, localisé, persistant quelques heures, suivi le lendemain d'une nouvelle poussée semblable. Une série d'essais avec des doses décroissantes de 0 gr. 75 à 0 gr. 10 déclanchèrent les mêmes phénomènes, survenant dans un laps de temps de 4 à 12 minutes, durant de quelques heures à 24 heures. L'intensité des accidents était indépendante des doses ingérées. Les symptômes caractéristiques de la crise hémoclasique ne purent être décelés. Après recherche de la dose minima capable de déclancher les accidents qui est de 0 gr. 02, on utilise la méthode antianaphylactique. L'absorption de la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 03 une heure avant l'absorption de la dose massive de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 diminue considérablement et même supprime les accidents. On s'aperçut au bout de 64 jours qu'on avait obtenu en même temps la désen-

sibilisation, la malade ingérant 1 gramme sans accident.

Cette observation avait permis de saisir les phases successives de sensibilisation, d'anaphylaxie, de désensibilisation.

La phase de sensibilité avait été longue (9 ans) et persistait après un arrêt de 7 ans. Par voie sous-cutanée ou par voie musculaire cette sensibilisation est plus courte, quelques semaines, quelques jours suffisent pour que l'organisme soit sensibilisé.

Une autre observation de WIDAL et VALLERY-RADOT rapporte un autre cas de sensibilisation à l'antipyrine analogue dans ses manifestations, suivi de désensibilisation et de sensibilisation à volonté.

Une femme de 42 ans, prenait depuis de longues années de l'antipyrine sans accident, atteinte de diabète depuis 8 ans elle avait cessé ce médicament. Cinq ans après le début de son diabète, à l'âge de 39 ans, elle prend un premier cachet; l'absorption de celui-ci est suivie d'accidents inconnus d'elle jusque-là, sensation de tiraillement au-dessus de la lèvre supérieure, puis de la commissure labiale droite, survenant cinq minutes après la prise d'antipyrine. En même temps rougeur et enflure de cette région; quelques heures après apparaît une vésicule d'herpès.

Malgré ces incidents et leur répétition à chaque nouvelle prise, la malade continue le médicament. Cesse ensuite un an, un cachet redonne les mêmes symptômes; elle ne prenait plus d'antipyrine depuis dix-huit mois quand elle vint à l'hôpital Cochin.

A son entrée, on constate que la malade est encore sensibilisée et que quatre minutes après l'absorption sont apparus des symptômes subjectifs et neuf minutes après l'absorption les symptômes objectifs se sont manifestés. On recherche si les symptômes d'anaphylaxie à ce cristalloïde sont précédés de la crise vasculo-sanguine dite crise hémoclasique, que l'on observe d'une façon constante dans les cas d'anaphylaxie aux albuminoïdes. Au cours de deux expériences, dix minutes après l'ingestion dans la première, sept minutes après dans la seconde, la crise sanguine apparut, préluant les signes cutanés, fut très fugace, ne durant que quelques minutes. Après recherche de la dose minima susceptible de produire les accidents, des essais

de désensibilisation par doses progressivement croissantes sont pratiqués avec succès ; mais dès que l'on cesse le médicament quelques jours, la malade est de nouveau sensibilisée. Celle-ci ne restant désensibilisée qu'à condition de rester sous l'influence constante du médicament nocif.

Cette observation est instructive à bien des points de vue, comme la précédente la spécificité du médicament en cause fut démontrée par des essais pratiqués avec des produits divers et même les plus voisins au point de vue de leur constitution comme le pyramidon (diméthyl-amino-antipyrine) ont été négatifs.

De plus, la coexistence dans les deux cas du diabète et l'apparition de l'intolérance médicamenteuse, après la constitution de la maladie, retrouvée dans une observation publiée ultérieurement, mérite, semble-t-il, d'être noté autrement que comme une simple coïncidence, et d'intervenir plus directement dans les modifications de l'équilibre humoral.

La localisation presque identique et la spécificité de la localisation pour chaque malade, semble tenir à l'existence d'un point d'appel comme l'ont exprimé WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD : « si tel sujet fait une crise d'asthme, tel autre une attaque d'urticaire, tel autre une crise d'épilepsie, c'est par suite d'une sensibilité organique spéciale, que le choc vient réveiller. Tels ou tels éléments cellulaires se montrent suivant les sujets plus particulièrement fragiles et traduisent leur souffrance par un syndrome fonctionnel déterminé ».

Non moins instructives sont les observations de Marcel LABBÉ et HAGUENAU, de ROCH et GAUTIER, de Genève.

Dans la première urticaire généralisée, prurit, gonflement des paupières, larmolement des conjonctives, œdème de la face et malaise sont apparus quelques minutes après l'absorption de 0 gr. 50 d'antipyrine. Début des phénomènes d'intolérance un an auparavant, cessation du médicament, jusqu'à son entrée à l'hôpital où les accidents ci-dessus sont déclanchés par hasard.

On retrouve ici la précocité de la crise vasculo-sanguine (à noter leucocytose suivie d'une légère leucopénie) et la rapidité d'absorption du médicament. Les recherches expérimentales de VALLERY-RADOT

et HAGUENAU ont montré que l'absorption se faisait dès son passage dans l'estomac et expliquait la rapidité d'absorption.

Dans ce cas des essais de désensibilisation n'eurent pas de résultat. La méthode antianaphylactique aboutit à la désensibilisation.

Dans la seconde observation, la malade sujet à l'urticaire présente de l'intolérance à l'antipyrine à la première absorption à vingt et un an. Une deuxième prise deux ans après est suivie des mêmes accidents. Pendant vingt ans, elle s'abstient d'antipyrine. Cuti-réaction à ce moment positive à l'antipyrine. Déclenchement des accidents avec crise hémoclasique. Toutefois les accidents muqueux et cutanés sont moins marqués qu'ils ne l'étaient à l'origine, l'auteur se demandant d'ailleurs s'il s'agissait d'une atténuation due à l'âge ou à la cuti pratiquée trois jours auparavant.

Des observations précédentes on peut rapprocher ce cas très intéressant de sensibilité au véronal et au somnifène rapporté par PASTEUR-VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER.

Une femme de 39 ans prit pendant 3 semaines en 1912, un cachet de 0 gr. 50 de véronal tous les soirs, puis pendant six mois le remplace par 2 grammes de chloral.

Les années suivantes elle reprend de temps à autre du véronal.

En 1921, subit une ovariectomie double pour kyste, laquelle est suivie de quelques troubles dus à cette ménopause précoce.

En Avril 1923, urticaire légère après absorption d'un dépuratif.

En Octobre 1923, nouvelle poussée d'urticaire plus intense.

Fin Janvier 1924, éruption généralisée ressemblant aux précédentes.

De Mars à Juillet, n'absorbe que des préparations bromurées.

Le 4 Juillet 1924, elle absorbe à 21 heures un cachet de 0 gr. 50 de véronal; une demi-heure après environ, elle accuse une sensation de prurit à la face antérieure des bras et des avant-bras, aux yeux et autour de la bouche. Le lendemain matin elle constate que sur les

bras surtout, mais aussi en d'autres régions du corps : dos, racines des membres inférieurs notamment est apparue pendant la nuit une éruption qui devient très prurigineuse. Cette éruption, d'aspect érythémato-papuleux, dura huit jours et n'épargna aucune partie des téguments. Les muqueuses furent très atteintes, les lèvres étaient énormes, tendues, boursouflées et couvertes d'épaisses croûtes sous lesquelles se trouvaient de multiples petites ulcérations ; sur les joues, le voile du palais, la langue, on constatait de larges surfaces ulcérées saignant facilement ; les paupières étaient œdématisées, les conjonctives injectées. La langue resta saburrale pendant une semaine.

L'érythème disparu, la malade remarqua sur la face antérieure du thorax et surtout sur la face antérieure des avant-bras, de larges taches pigmentaires brun foncé. Elles ne pâlirent qu'au bout de plusieurs mois et ne disparurent jamais complètement.

Pendant les treize mois qui suivirent ces manifestations la malade prit fréquemment de l'aspirine, des préparations bromurées, sans jamais présenter de lésions cutanées d'aucune sorte.

Le 18 Août 1925 à 21 heures, elle prend vingt gouttes de somnifène ; un quart d'heure ne s'est pas écoulé qu'elle accuse une sensation de tension de la face ; en quelques minutes celle-ci est le siège d'un œdème énorme qui se développe surtout au niveau des lèvres et des paupières et déforme véritablement le visage. La malade passe une nuit très pénible, accuse quelques signes digestifs et surtout un prurit intense qui s'étend à toute la surface cutanée.

Le lendemain matin, elle constate une éruption de placards sur le tronc et les membres qu'elle dénomme « urticaire » ; elle se plaint de malaise général et surtout d'une sensation de tension prurigineuse à la face qui s'explique aisément par l'œdème blanc et lisse qui a envahi toute la figure.

La malade est vue le 19 Août 1925 dans la matinée. Elle est méconnaissable. Les joues, les lèvres, les régions périorbitaires sont tuméfiées par un œdème blanc, douloureux au moindre contact et très prurigineux. Les conjonctives sont injectées, les yeux pleurent.

La malade n'ouvre que très difficilement la bouche, gênée surtout par la distension œdémateuse labiale et péri-buccale. Sur tout le corps existe un érythème polymorphe typique érythémato-papuleux ; ce sont des taches congestives dont le centre est plus coloré que la périphérie ; les unes sont planes, d'autres sont papuleuses, certaines sont déprimées à leur centre, d'autres sont discoïdes. Certains éléments ont un centre purpurique ; d'autres sont de teinte livide, avec une bordure vermillonnée. Quelques-unes forment des taches marginées.

Les éléments de nombre assez considérables sont disséminés surtout au niveau de la face dorsale des mains, des poignets, des avant-bras, des coudes, à la nuque, au front, aux genoux et aux hanches. La malade accuse un prurit intolérable. Elle est courbaturée, se plaint de céphalée légère ; sa langue est saburrale.

Dès ce jour, la malade se met au lit. Elle prend chaque matin pendant trois jours consécutifs 10 grammes de sulfate de soude.

Dès le troisième jour, les signes généraux disparaissent, les lésions cutanées s'effacent. En huit jours, celles-ci ont presque entièrement disparu, sans qu'ils se produise de desquamation. Seules persistent en divers points des téguments (avant-bras, nuque, partie supérieure du dos), au niveau des éléments précédemment décrits d'érythèmes polymorphes, des taches pigmentaires qui s'estompent facilement.

Actuellement cette femme jouit d'une bonne santé. Elle ne présente aucune lésion viscérale.

Cette observation est intéressante du fait de la rareté des observations de sensibilité au véronal et surtout par la spécificité de cette sensibilité vis-à-vis de deux produits apparemment assez différents, et qui en fait appartiennent tous deux aux hypnotiques de la série barbiturique.

En effet, de l'acide barbiturique ou malonylurée (combinaison de l'acide malonique et de l'urée) dérivent par adjonction de radicaux alcooliques de nombreux corps hypnotiques qui sont parmi les plus connus et les plus employés.

Par adjonction à la malonylurée de :

deux radicaux éthyl, on obtient le véronal ou di-éthyl malonylurée ;

d'un radical allyl et d'un radical isopropyl, on obtient l'allyl-isopropyl malonylurée, qui est un composé du somnifène. Ce dernier étant un mélange à parties égales de di-éthyl-barbiturate de diéthylamine et d'allyl-isopropyl barbiturate de diéthylamine.

D'autre part, nous avons déjà parlé de l'importance du terrain dans l'apparition des phénomènes de sensibilité médicamenteuse. et plus particulièrement, du système endocrino-sympathique. Il est à noter que les accidents ne sont apparus qu'après une double ovariectomie suivie de quelques troubles dus à cette ménopause, alors que le véronal avait toujours été parfaitement supporté antérieurement.

II. — Sensibilité médicamenteuse par Voie veineuse.

Les études sur l'anaphylaxie sérique ont permis jadis de constater que la sensibilisation s'obtenait quelle que soit la voie d'introduction de la substance, les accidents anaphylactiques étant toutefois d'autant plus violents que le produit pénètre plus rapidement dans l'économie, et qu'il a subi moins de transformations. Les voies rachidienne et veineuse déterminant les accidents les plus rapides et les plus intenses.

La sensibilité médicamenteuse s'observe également par voie veineuse et les accidents qu'elle provoque sont d'une gravité toute spéciale, en rapport sans doute avec la rapidité d'absorption.

Dans cet ordre d'idées, la place la plus importante revient aux arsénobenzènes, étant donné le nombre d'injections de ce produit pratiquées chaque jour; mais avant d'aborder cette question particulière, nous voudrions rapporter deux observations récentes de sensibilité au salicylate de soude par voie veineuse, qui sont reproduites plus loin.

Dans la première, l'injection de salicylate intra-veineux chez une jeune fille traitée pour encéphalite léthargique, provoque dès la première injection un choc d'une extrême violence, faisant craindre la mort. La cuti-réaction au salicylate de soude était positive, alors qu'elle restait négative pour tous les autres sels de soude, les autres médicaments usuels et les protéines.

La seconde observation est celle d'une femme qui eut jadis deux atteintes de rhumatisme articulaire aigu, supporta parfaitement le

salicylate de soude, chez qui l'injection d'une solution de salicylate de soude dans une veine variqueuse en vue de sclérose, détermina un choc anaphylactique intense.

Cette dernière observation mérite d'être rapportée, au moment où les injections sclérosantes sont de nouveau en faveur; celles-ci sont d'ordinaire bien tolérées; il serait intéressant de rechercher si dans les cas qui s'accompagnent de quelques incidents, il ne faut pas faire une part à la sensibilité médicamenteuse.

En ce qui concerne les arsénobenzènes, RAVAUT et WEISSENBACH signalaient dès 1911, des phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzène. Depuis, les observations ont été plus nombreuses. Tel le cas rapporté par JOLTRAIN, d'un malade dont la sensibilité au 914 rendait impossible l'administration régulière du médicament, qui fut envoyé à Cochon pour tenter chez lui une désensibilisation. A la suite de l'injection de doses faibles de novarsénobenzol, ce malade présentait en effet un choc des plus dramatiques qu'il soit donné d'observer. Avec 0 gr. 30, on assistait à une crise hémoclasique si intense que la pression artérielle tombait en quelques minutes de 26/8 à 6 et 5 ; le chiffre des globules blancs s'abaissait de 18.000 à 2.000, l'indice réfractométrique du sérum subissait une chute de 4 degrés. Bientôt survenaient des baellements, des nausées, des vomissements, des envies impérieuses d'uriner, puis le malade tombait dans un coma dont il sortait au bout de quelques minutes.

Une observation identique sera reproduite plus loin.

La question s'est alors posée de l'analogie de ces phénomènes et des crises nitritoïdes et de savoir si tous ces faits pouvaient être rattachés à l'anaphylaxie.

Quiconque a eu l'occasion de les observer une fois se souvient longtemps des phénomènes réactionnels dramatiques qui accompagnent parfois l'injection de produits arsenicaux. Les accidents réalisent deux types : soit accident immédiat, crise nitritoïde, pouvant survenir au cours de l'injection intraveineuse : congestion de la face, lèvres violacées, langue œdématisée, fourmillement des extrémités et surtout sensation de malaise, d'angoisse indéfinissable et de mort

imminente ; soit accident retardé, quelques heures après on voit survenir : frisson, tremblement, claquement des dents, nausées, fièvre. Durée quelques secondes dans le premier cas, d'une demi-heure dans le second. Evolution favorable dans la majorité des cas.

En somme, grande analogie clinique entre ces faits et la grande crise anaphylactique. Il semble bien d'ailleurs que ces phénomènes constituent des chocs, provenant de la rupture de l'équilibre humoral, d'un bouleversement colloïdal des humeurs. Quelle que soit d'ailleurs la pathogénie intime de ces phénomènes, celle-ci encore discutée, est souvent considérée actuellement comme une rupture physico-chimique de l'équilibre colloïdal des humeurs, entraînant dans le plasma une floculation micellaire (KOPACZEWSKI).

Dès 1911 en effet, MILIAN indiquait la nécessité dans l'apparition des crises nitritoïdes de lésions préalables du système endocrino-sympathique. Nous avons vu par ailleurs le rôle de ces troubles en matière d'anaphylaxie.

Puis d'autres observations ont signalé des cas d'urticaire localisée à la suite d'injections d'arsénobenzènes, notamment celles de LACAPÈRE et LEPINAY et celle de NOËL ; ces faits plaidant en faveur de la nature anaphylactique des troubles observés.

Il importe encore de remarquer que le meilleur traitement préventif ou curateur est dans les deux cas l'adrénaline et l'hypophyse déjà signalées par ROUX et BESREDKA pour l'anaphylaxie et par MILIAN pour les crises nitritoïdes. Des faits identiques ont été signalés plus récemment par GIRARD et PEYRE qui proposent de supprimer le choc et de modifier la sensibilisation anaphylactique par certains colorants fluorescents. Ceci s'appliquant aussi bien aux substances chimiques (médicaments, comme arsénobenzol) qu'au choc anaphylactique (choc sérique).

Quelques auteurs ont poussé plus avant cette étude ; ainsi TZANCK réussit à reproduire le choc anaphylactique passif chez le cobaye par l'injection intra-cardiaque de sérum d'intolérants et d'arsénobenzène. Ils réussirent même (FLANDIN et TZANCK) à faire la preuve de la nature anaphylactique de ces accidents de manière expérimentale. L'injection intra-cardiaque de deux centigrammes de

sulfarsénol chez un cobaye ne provoque aucun accident. Si chez le même cobaye, après un délai de 3 jours au moins, on fait une injection intra-cardiaque d'une dose dix et même vingt fois moindre, on observe une crise anaphylactique. Crise qui dure quelques minutes; au bout de ce temps, l'animal est complètement rétabli. A noter à côté de l'analogie extrême de l'anaphylaxie aux arsénobenzènes et de l'anaphylaxie sérique, la brièveté de délai nécessaire pour constituer l'état anaphylactique (3 jours au lieu de 11).

Malgré ces faits, il ne semble pas que l'on puisse rattacher tous les accidents des arsénobenzènes à l'anaphylaxie, mais qu'il soit prudent de conclure avec TZANCK et FLANDIN : que tous les accidents ne pourraient reconnaître la même pathogénie, le mécanisme de l'anaphylaxie ne saurait tous les expliquer. Et de les classer en :

a) accidents arséno-syphilitiques où le tréponème joue le rôle prédominant ;

b) accidents relevant de la nature des arsénobenzènes ;

c) dans un groupe difficile à délimiter en clinique, se placent les accidents où la sensibilisation joue le rôle principal.

Les épreuves d'anaphylaxie passive d'ailleurs, à l'aide du sérum des sujets présentant des accidents, permettent de reconnaître parmi les accidents arsénobenzoliques ceux qui semblent résulter de l'anaphylaxie.

Les méthodes de traitement employées en matière d'anaphylaxie sont applicables ici, notamment skeptophylaxie ou topophylaxie de SICARD.

III. — Sensibilité médicamenteuse par Voie respiratoire.

Depuis les travaux de WIDAL sur l'étiologie de quelques crises d'asthme, chez des sujets sensibilisés à certaines poussières, on sait que l'absorption par la voie respiratoire suffit à déterminer des accidents de choc.

Parmi les médicaments, certaines substances peuvent déterminer des troubles analogues entre autres l'ipéca, un de plus connus. TROUSSEAU rapportait déjà un cas d'asthme par ipéca. L'observation de WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN, met en évidence l'origine anaphylactique des troubles respiratoires et cutanés déterminés par l'ipéca. Elle permet d'assister à l'évolution progressive de l'hypersensibilité, qui se développe au fur et à mesure que se prolonge le contact du sujet avec la cause provocatrice, en l'espèce l'ipéca. La première fois que le choc se produit, chez ce sujet devenu sensible, il détermine un accès de coryza spasmodique qui seul pendant quatre années traduit le choc. C'est seulement à ce moment qu'il est remplacé par des crises d'asthme, dont la fréquence augmente de jour en jour, réalisant une véritable sensibilisation par échelons.

C'est alors qu'ont été entreprises les diverses recherches expérimentales, qui devaient mettre en évidence cette hypersensibilité à l'ipéca.

Les cuti-réactions faites avec un grand nombre de substances, furent toutes négatives, sauf celle à l'ipéca, qui détermina un prurit intense et fut suivie de l'apparition d'un placard urticarien. Cette

cuti-réaction positive suffit pour donner naissance à la crise hémoclasique.

La méthode des cuti-réactions permet de pousser plus loin ces intéressantes recherches, et d'apprécier quelles étaient dans l'ipéca les substances responsables de la sensibilisation. On vit alors que les deux principaux alcaloïdes isolés de l'ipéca : l'émétine et la céphéline, ne donnaient aucune réaction, même à la dose de 1 centigramme en injection sous-cutanée, tandis qu'une trace de macération d'ipéca donnait une forte réaction.

Par la méthode des injections sous-cutanées, on put mesurer en quelque sorte jusqu'à quel point était poussée cette hypersensibilité. Malgré leur extrême dilution, les doses quasi homoeopathiques, qui furent successivement essayées: un centimètre cube de macération d'ipéca à 1 pour 10000, puis 1 pour 20.000, même à 1 pour 80.000 déterminèrent localement une boule d'œdème, surmontée d'un large placard cutané d'urticaire ; le tout accompagné d'une crise hémoclasique immédiate: chute du nombre des leucocytes de $1/4$ à $1/5$, de leur chiffre initial ; chute de la tension artérielle maxima de 17 à 13, enfin, apparition dix minutes après l'injection, d'une grande crise d'asthme qui dut être jugulée par une piqûre d'adrénaline.

En augmentant les doses des injections sous-cutanées, on put reproduire expérimentalement une série de phénomènes d'ordre anaphylactique, dont le sujet n'avait jamais eu jusque-là le moindre symptôme.

L'injection de macération à 1 pour 5.000 est suivie d'une série d'accidents : d'abord une crise d'asthme passagère suivie d'une amaurose transitoire, puis apparition d'un prurit violent avec érythème rouge vif scarlatiniforme et larges placards urticariens ; les extrémités se refroidissent et un véritable syndrome de RAYNAUD s'installe. Enfin le tableau se compléta par des picotements des yeux, du nez, suivis d'éternuements, réalisant une véritable crise de coryza spasmodique qui dura jusqu'au lendemain.

Pour expliquer le contraste entre ce qui se passe habituellement chez le malade et les accidents déterminés par l'injection, il faut certes, tenir compte des doses, puisque avec des dilutions plus étendues qu'au cinq-millième, l'injection ne détermine tout comme

l'inhalation qu'une crise d'asthme ; mais aussi question de voie d'introduction. « On aperçoit ici toute la différence qui sépare les manifestations de l'anaphylaxie expérimentale, toujours artificielle, de celles de l'anaphylaxie spontanée naturelle. Si à l'état normal, l'ipéca ne provoque que de l'asthme, c'est que le sujet n'est touché que par les émanations qui de l'atmosphère pénètrent en lui à chaque inspiration ; ses muqueuses ne laissent filtrer qu'une minime quantité des substances nocives; aussi le choc s'en trouve-t-il atténué. Vient-on, au contraire, à forcer cette barrière naturelle, alors l'antigène, lancé en pleine circulation, peut provoquer toute la série des accidents de choc rapportés ci-dessus.

Devant ce cas d'anaphylaxie respiratoire, relevant d'un agent unique, la désensibilisation fut tentée: d'abord par des cuti-réactions répétées, sans résultat, puis par injections sous-cutanées de doses minimales et progressivement croissantes, sans amélioration. C'est alors qu'on associa la belladone dont l'action sédatrice dans l'asthme est connue depuis TROUSSEAU et qui, comme l'ont rapporté WIDAL, ABRAMI et VALLERY-RADOT au Congrès de Strasbourg, n'empêche pas les modifications vasculo-sanguines de la crise hémoclasique, mais évite les manifestations cliniques du choc. En faisant absorber au malade 4 centigrammes d'un mélange à parties égales de poudre et d'extrait de belladone en pilule, on put lui faire supporter progressivement la macération à 1 pour 1000 sans déclencher de crise d'asthme. Bien plus, 19 jours après la reprise du traitement, le malade a pu assister dans son officine à la confection de pilules de SEGOND sans en être aucunement incommodé. Depuis vingt-huit ans pareil fait ne s'était pas produit.

De l'observation qui précède il faut rapprocher ce cas de sensibilisation à l'insuline qui est rapporté plus loin, le sujet en question présentant à l'égard de ce produit une hypersensibilité extrême déclanchant des crises d'asthme. L'intensité de cette sensibilité rend la désensibilisation très difficile.

Dans les deux cas les crises d'asthme sont la traduction d'une sensibilisation anaphylactique, installée sensiblement au cours des manipulations professionnelles.

IV. — Sensibilité médicamenteuse par Voie cutanée.

L'étude de ce dernier chapitre sur la sensibilité médicamenteuse par voie cutanée, va nous permettre d'aborder un côté encore peu connu de l'anaphylaxie médicamenteuse. Mais l'importance des phénomènes d'anaphylaxie et de sensibilisation croît chaque jour en dermatologie. Dans toute une catégorie de dermatoses en effet, la réaction cutanée n'est que le témoin visible de phénomènes de choc ou d'anaphylaxie. »

Encore n'envisagerons-nous pas ici les dermites médicamenteuses d'aspect en général bien spécial. Leur siège et leur aspect suffisent souvent à faire soupçonner le médicament en cause antipyrides-érythémato-bulleuses et pigmentées fixes ; acnés bromiques ou iodiques, certaines roséoles dues aux balsamiques (COPAHU, SANTAL, CUBÈBE), quelques érythèmes scarlatiniformes par iodoforme ou mercure.... Mais là, il s'agit de produits altérant les cellules des tissus dont la guérison est lente et où l'on n'observe pas de crise hémoclasique. Nous aurons en vue surtout, une série de faits où les manifestations cutanées ne sont pas seules, mais traduisent les modifications humorales importantes sous l'influence d'un médicament donné.

Ces phénomènes furent étudiés d'abord, à l'occasion des manifestations cutanées survenant dans certains cas de sensibilité médicamenteuse après absorption par voie digestive, auxquels nous avons fait allusion dans un chapitre précédent. Mais ici, nous rassemblerons

les cas où l'application par voie externe s'accompagne de modifications humorales, aboutit à un état d'anaphylaxie, dont la guérison est possible par les méthodes de désensibilisation cutanée.

En Avril 1922, WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN rapportaient l'observation suivante des plus caractéristiques :

Malade de 34 ans, préparateur en pharmacie, consulte pour crises d'eczéma aigu qui surviennent chaque fois qu'il manipule de l'émétine.

Il y a cinq ans, le malade avait remarqué qu'il présentait une sensibilité particulière aux composés arsenicaux. Le fait de manipuler pendant quelques jours l'énésol ou le cacodylate de soude déterminait de violentes poussées d'urticaire. Au bout de quelque temps, il quitta le laboratoire où il était employé, ces troubles disparurent.

Il est depuis quatre mois dans un laboratoire de pharmacie. C'est là, qu'ont éclaté les accidents actuels. Occupé à la manipulation du chlorhydrate d'émétine, il ne s'aperçut d'aucun trouble pendant les quinze premiers jours. A cette époque il fut pris soudain d'éternuements prolongés, en même temps que ses yeux s'injectaient de sang et devenaient larmoyants ; très rapidement apparut un œdème palpébral intense. Quelques heures plus tard, la peau du visage, principalement au pourtour des narines et des lèvres, devenait rouge, cuisante et chaude. L'inflammation s'étendait au front, aux joues, au menton ; bientôt la peau se parsemait de petites vésicules confluentes, acuminées ; le lendemain ces vésicules rompues laissent sourdre un suintement abondant qui se concrète. Ce suintement persiste deux jours, puis les croûtes se détachent et le visage est le siège d'une desquamation abondante et lamelleuse. La rougeur persiste encore un certain temps, puis tout rentre dans l'ordre.

Depuis sa première crise, il semble être devenu de plus en plus sensible au contact de l'émétine. Au début, il fallait une manipulation un peu prolongée pour produire la poussée d'eczéma. Actuellement, le seul fait de pénétrer dans le laboratoire suffit à la provoquer ; elle survient presque toujours quatre ou cinq heures après le contact.

Lorsque le malade vient nous consulter, son visage offre tous les caractères de l'eczéma aigu ou de ces dermites érythémato-vésiculeuses que déterminent certaines teintures capillaires. Toutefois, c'est manifestement autour des orifices oculaires, des narines et de la bouche que les lésions prédominent.

Cette observation présente plusieurs particularités dignes d'être relevées.

D'abord la rareté de semblables faits ; le contact de l'émétine avec la peau donnant rarement de semblables accidents. Il est en outre curieux de remarquer, bien que ce soient les mains qui aient le contact le plus intime avec le produit, la face soit le siège de l'eczéma ; révélant un de ces cas de topographie encore inexplicable, mais fréquemment constaté en matière de choc.

Le sujet présentait un terrain particulier, comme le prouvait la sensibilité antérieure à d'autres substances médicamenteuses.

Pour pouvoir affirmer qu'il s'agissait bien là d'un cas d'anaphylaxie, on pouvait déjà noter l'existence d'une période assez longue d'incubation suivie d'une période où la sensibilisation devenait de plus en plus grande. Mais les résultats expérimentaux fournissaient des preuves encore plus nettes. La cuti-réaction pratiquée à l'aide d'une gouttelette de solution de chlorhydrate d'émétine à 0 gr. 04 pour 100, détermine un placard d'eczéma identique à celui que l'on observe d'ordinaire à la face. Cette réaction est spécifique ; aucune autre substance ne donne la même réaction, même énésol et cacydylate de soude auxquels il fut antérieurement sensibilisé ; même la céphéline, seul l'ipéca en poudre ou en macération donne une réaction fugace.

Les injections sous-cutanées permettent de mesurer la sensibilité et de reproduire expérimentalement les lésions ; 1 centimètre cube d'une solution à 1 / 20.000 donne un peu d'érythème au lieu d'injection, mais avec crise hémoclasique, la même dose d'une solution à 1 / 1000 détermine une poussée d'eczéma de la face.

On s'attacha dès lors à désensibiliser le sujet, ce que l'on obtint par injections sous-cutanées de doses croissantes, jusqu'à injecter deux fois la dose de cinq centigrammes d'émétine sans réaction. De plus, un séjour dans le laboratoire, et même l'insufflation d'émétine dans les fosses nasales ne déterminent aucune crise hémoclasique.

Dans le même ordre d'idées, il nous faut citer les observations très intéressantes publiées par GOUGEROT et BLAMOUTIER.

D'abord celle de deux cas d'intolérance anaphylactique à l'huile de cade ; chez deux sujets qui se sont sensibilisés, après avoir longtemps été traités de leur psoriasis par ce médicament sans incident.

A chaque application de glycérolé cadique, apparition de réactions locales très intenses et d'érythèmes, accompagnés de crise vasculo-sanguine. La guérison put être obtenue par application de glycérolé de plus en plus fort, partant d'un glycérolé à 1/1000 jusqu'à pouvoir appliquer chez l'un d'eux de l'huile de cade pure sans incident, cette désensibilisation cutanée ayant fait disparaître tous troubles cutanés et humoraux.

Une autre observation des mêmes auteurs rapportant un cas d'anaphylaxie mercurielle avec œdème cutané et muqueux à la suite d'application de la lotion de GRANCHER au sublimé à 1/1000.

Enfin, ceux-ci rapportent encore un cas de dermite eczémateuse professionnelle due à la poudre de palissandre. Un cas analogue sans preuves humorales et sans traitement de désensibilisation avait été publié par WECHSELMANN en 1909 « dermite par le bois satiné et anaphylaxie de la peau ». Dans le cas actuel, il s'agissait d'un ouvrier ébéniste ayant travaillé pendant 15 ans les bois de toutes essences, attaché plus spécialement depuis deux ans au travail du bois de palissandre chez qui les accidents sont survenus après une absence de quinze jours. Apparition d'une dermatite eczémateuse qui put être déclanchée expérimentalement, s'accompagne de crise hémoclasique. La preuve de l'anaphylaxie et de la spécificité de la poudre de palissandre ; la désensibilisation fut obtenue par badigeonnage de la peau des avant-bras avec de la teinture de palissandre de concentration croissante. Le malade guérit, put reprendre son travail sans présenter aucun symptôme.

L'étude de ces différentes observations nous montre qu'on retrouve là les principaux caractères de l'anaphylaxie.

Il semble donc bien que le rôle joué par celle-ci dans l'apparition de certaines dermatoses soit important, encore qu'il soit trop tôt pour en préciser les limites ; sans doute qu'en appliquant à nombre d'entre elles les procédés d'investigation usuels en matière d'anaphylaxie, on découvrira plus d'une fois à leur origine l'intervention du processus anaphylactique. En ce qui concerne les eczémas d'origine interne, des auteurs américains : WHITE, RAMINEZ, FOX et FISHER ont pu mettre en évidence par la méthode des cuti-réactions, l'origine alimentaire d'un certain nombre d'entre eux et obtenir leur disparition par suppression des protéines en cause.

Rapport des faits de Sensibilité médicamenteuse avec l'Anaphylaxie.

De l'étude des faits qui précèdent, où nous n'avons choisi que des observations complètement étudiées et non douteuses, laissant de côté les faits nombreux de sensibilité médicamenteuse que tout praticien a observé dans sa clientèle, on peut conclure à l'existence de l'anaphylaxie médicamenteuse. La nature anaphylactique de ces troubles étant révélée par les caractères mêmes de ceux-ci, et, leur analogie avec ceux que détermine l'anaphylaxie aux albumines et aux protéines aujourd'hui bien connus.

Nous avons déjà vu l'importance du terrain pour expliquer l'apparition des accidents, le rôle dans la constitution de celui-ci, de l'hérédité, des troubles endocriniens et sympathiques nettement indiqués dans quelques-unes de ces observations. Leur ensemble réalisant la diathèse colloïdodlasique.

On retrouve ici d'une façon presque constante la phase de sensibilisation plus ou moins longue et l'apparition des accidents le plus souvent après une période d'interruption, comme si jusque-là le malade se sensibilisait en même temps qu'il s'immunisait et qu'il y ait un mélange de ces deux propriétés contraires, mélange dans lequel l'immunité prédomine ; l'arrêt rompant l'équilibre faisant disparaître ou diminuant l'immunité, la sensibilisation devenant alors prédominante (GOUGEROT).

Dans ces cas de sensibilité médicamenteuse, le début est souvent d'une brusquerie exceptionnelle, la guérison souvent d'une rapidité

surprenante ne laissant pas de lésions viscérales, mais seulement des troubles humoraux.

La coexistence de la crise vasculo-sanguine, crise hémoclasique caractérisée par son hypotension artérielle, la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, raréfaction des hématoblastes coïncidant avec des troubles profonds de la coagulation sanguine, aspect rutilant du sang veineux et variation brusque de l'indice réfractométrique du sérum. La constatation de ces troubles affirmant la nature anaphylactique des phénomènes observés, qui surviennent à l'occasion de doses très faibles du médicament et quelle que soit la voie employée.

Dès 1914, WIDAL montrait que des accidents, identiques à ceux des chocs anaphylactiques, peuvent être réalisés en injections premières à l'aide de substances cristalloïdes. En injectant dans les veines des solutions de carbonate de soude, de chlorure de sodium, WIDAL, ABRAMI avec R. BENARD et JOLTRAIN arrivent à reproduire des chocs absolument indifférenciables de ceux de l'anaphylaxie vraie. Le frisson, la fièvre, les vomissements, l'algidité, la diarrhée s'y retrouvent, avec des caractères d'intensité parfois redoutables. Dans tous ces cas l'on observe une crise hémoclasique intense et prolongée.

La nature anaphylactique est encore confirmée par la possibilité de voir les phénomènes de choc déclanchés par toute une série de causes, parmi lesquelles la sensibilité médicamenteuse. Tel le cas rapporté par WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ où le froid, la respiration de poussières végétales, l'absorption de certains médicaments, la présence de polypes muqueux naso-pharyngés, déclanchent les mêmes troubles. Ceux-ci étant en effet l'expression d'une véritable tare humorale, une instabilité de l'équilibre colloïdal qui constitue comme une diathèse à laquelle convient la dénomination de diathèse colloïdo-clasique.

Ce qui achève d'établir l'identité entre ces phénomènes et les chocs anaphylactiques, c'est que l'on peut les éviter ou les atténuer par la skeptophylaxie, par de petites doses de substances déchaînantes ou par des procédés comme la topophylaxie de SICARD par exemple, pressentie par RAVAUT et WEISSENBACH.

Enfin, le fait même d'obtenir la disparition des accidents par les méthodes habituelles de désensibilisation vient encore confirmer cette opinion.

Les expériences de laboratoire sont même parvenues à reproduire les phénomènes d'anaphylaxie passive, et aussi active chez le cobaye à l'aide de médicaments.

Les phénomènes que nous avons étudiés rentrent donc dans le cadre de l'anaphylaxie en général dont ils ne sont que des variétés, au même titre que l'anaphylaxie à la lumière, par exemple, ou l'anaphylaxie alimentaire ; les travaux récents ayant mis en évidence ces phénomènes de photosensibilisation et de photoanaphylaxie.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION I

Nous avons pu observer une enfant sensibilisée à la quinine. La première fois qu'elle prit un suppositoire à la quinine, elle eut une éruption généralisée. La seconde fois après un suppositoire à la quinine elle eut le corps couvert de rougeurs avec prurit, sans enanthème buccal. L'éruption très marquée au creux poplitée et au pli du coude, disparut en trois ou quatre jours.

Cette sensibilité à la quinine est curieuse du fait que le père de l'enfant supporte mal l'antipyrine, la quinine et l'aspirine mais ne présente pas d'éruption.

OBSERVATION II.

Malade atteint de tabès est traité par l'arsenic, fit au cours d'une série de traitement une crise nitritoïde. On rechercha chez lui la sensibilité à ce médicament. L'injection de cinq centigrammes de Novarsénobenzol détermine un choc hémoclasique intense ; chute des leucocytes de 12.000 à 2.000, chute de la tension artérielle de 22 à zéro. Le malade tombe dans un coma profond avec stertor, le visage d'abord vultueux devient pâle ensuite. L'injection d'adrénaline le fait sortir de cet état. Toutefois des placards urticariens apparaissent sur le corps, ceux-ci disparaissent bientôt, et au bout de deux heures tout était rentré dans l'ordre.

OBSERVATION III.

Observation de MM. GAUTIER et JOLTRAIN.

Une femme atteinte d'asthme depuis plusieurs années, fut trouvée sensibilisée à l'ipéca, par la méthode des cuti-réactions. La cuti à l'ipéca étant nettement positive. Chez cette femme l'inhalation de quelques grammes de poudre d'ipéca, déclanche une crise dramatique avec: visage vultueux, arrêt de la respiration sans doute par œdème de la glotte. Elle ne revient à elle qu'après injection d'adrénaline et un quart d'heure de respiration artificielle.

OBSERVATION IV.

Il s'agissait d'une femme ayant présenté deux atteintes de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance, toutes deux traitées par de hautes doses de salicylate de soude, qui n'avait jamais à cette époque fait aucun accident. En lui pratiquant une injection de salicylate de soude dans le but de scléroser des veines variqueuses, on provoque chez elle un choc intense avec état syncopal qu'on ne put vaincre qu'avec une série d'injections d'adrénaline.

Ces faits sont d'ailleurs rares puisque nous n'en avons observé qu'un seul cas sur plus de 300 injections intravariqueuses au salicylate.

OBSERVATION V.

Observation due à l'obligeance du Dr. JOLTRAIN.

Mlle L., âgée de 17 ans, est atteinte d'encéphalite léthargique. Le diagnostic est facile. Depuis 8 jours, la température oscille entre 37.8 et 38.5. Elle se plaint d'algies dans les membres supérieurs, surtout le droit. Elle a de la diplopie et quelques secousses myocloniques. Nous conseillons le salicylate de soude intraveineux.

On pratique une injection de 2 cmc. d'une solution à 1/20^e. La malade a un choc d'une extrême violence après l'injection. A peine le liquide est-il poussé dans la veine que la malade pâlit, sa pression artérielle baisse et son pouls devient rapide, filiforme et elle tombe en syncope. On pratique immédiatement une injection d'adrénaline au 1/100^e

et la malade revient à elle, mais la température s'élève à 38, les urines contiennent de l'albumine, alors que la veille il n'y en avait pas trace, et le corps se couvre de placards urticariens qui durent deux heures.

Nous pensons à un choc d'ordre anaphylactoïde étant donné ce tableau clinique. Pour le prouver, plusieurs expériences pouvaient être tentées: les cuti-réactions, la recherche du choc hémoclasique après injection d'une petite quantité de salicylate de soude, enfin l'introduction par la bouche d'un cachet de salicylate.

Ces épreuves furent positives ; 1 gramme de salicylate pris par la bouche détermine de la diarrhée et une légère poussée d'urticaire.

Huit jours après on recherche l'épreuve des cuti-réactions aux peptones, albumine d'œuf, poils d'animaux, pollens de fleurs et divers sels de soude, sulfate, phosphate, bicarbonate et salicylate.

Les premières cuti-réactions se montrent négatives tandis que la cuti au salicylate est nettement positive.

Il était intéressant de rechercher, si c'était le sodium ou l'acide salicylique auquel le malade était sensibilisée. Or, ce qui plaidait en faveur de cette dernière hypothèse c'est qu'une pommade à l'acide salicylique appliquée sur la peau, pendant 1/4 d'heure détermine un placard eczématiforme (1).

Quelques jours après une injection intraveineuse d'un quart de milligramme de salicylate de soude dans 1 cmc. d'eau détermine un choc hémoclasique considérable. Les leucocytes tombent de 8.000 à 3.600 et la pression artérielle de 14-7 à 11-7 au Vaquez.

Ainsi donc cette malade était bien sensibilisée au salicylate de soude.

Quelle était l'origine de cette sensibilisation ? A 8 ans la petite malade avait eu une crise de rhumatisme et elle avait été traitée par le salicylate de soude. Or ses parents se rappellent qu'on avait dû interrompre le traitement en raison de la présence d'albumine dans les urines.

(1) Les cuti-réactions aux acides sont en effet plus sujets à caution en raison même du dermatographe qu'elles créent souvent même chez les sujets sains.

Nous avons cherché à désensibiliser cette malade par les cuti-réactions journalières, en ne lui administrant pendant toute cette période que de la poudre de datura.

Après un mois, nous avons essayé de lui faire une nouvelle injection de cinq centigrammes de salicylate. Elle a pu la supporter sans choc cliniquement décelable, mais elle eut cependant dans la nuit le lendemain une diarrhée verte toxique, qui nous a fait abandonner ce mode thérapeutique.

OBSERVATION VI.

Observation due à l'obligeance du Dr. JOLTRAIN

Un préparateur en pharmacie présente depuis un an environ des crises d'asthme chaque fois qu'il entre dans le laboratoire où il travaille. Cette sensibilité est même devenue telle au bout d'un certain temps, que la crise se déclanche dès qu'il pénètre dans l'usine, puis dès qu'il arrive dans la rue où l'usine est située.

Instruit par les observations antérieures on recherche quelle est la substance à laquelle le sujet est sensibilisé, et de lui même celui-ci pense à l'insuline.

Pour vérifier que c'est bien là la substance en cause, on tente chez lui une série de cuti-réactions aux différentes insulines et aux poudres de pancréas (CHOAY, PÉLISSIER). Ces réactions se montrent tellement intenses qu'il se développe autour de la cuti un placard d'urticaire de dix à quinze centimètres de diamètre, avec œdème de tout le bras. Cette simple cuti est capable de déterminer un choc hémoclasique net avec baisse de la tension artérielle, leucopénie, et même ébauche de crise d'asthme.

Il s'agit bien dans ce cas d'anaphylaxie à l'insuline et non pas aux albumines qui accompagnent la plupart des préparations d'insuline ; car, les insulines désalbuminées donnent les mêmes résultats, ainsi

d'ailleurs que l'insuline cristallisée pure, qui, comme on le sait, a pu être isolée en Amérique et dont nous avons reçu des échantillons.

Ce préparateur a été obligé d'abandonner momentanément l'usine et est actuellement en voie de désensibilisation par la méthode des cuti-réactions, méthode rendue elle-même difficile, étant donnée l'intensité de ces dernières.

TRAITEMENT

L'intérêt pratique de ce travail est (une fois connue la nature anaphylactique des accidents de sensibilité médicamenteuse) de pouvoir, par un traitement approprié, les faire disparaître.

Dans l'étude thérapeutique de ces accidents il faut distinguer, le traitement idéal qu'il faut avoir en vue, la désensibilisation ; le traitement palliatif, la préservation contre les chocs; enfin, le traitement symptomatique des accidents.

Pour lutter contre les chocs, on peut utiliser la méthode de BESREDKA employée pour les sérums.

En cas d'urgence la méthode de skeptophylaxie par injection préalable intraveineuse d'une petite quantité du produit, la dose normale pouvant ensuite être injectée sans incident.

Cette méthode est utilisée surtout pour les accidents de sensibilité aux arsénobenzènes ; on remplace parfois l'injection préparante du produit lui-même par l'injection d'une substance cristalloïde reconnue efficace contre le choc colloïdoclasique : chlorure de sodium, de baryum, lécithine, carbonates alcalins, hyposulfite de soude, sulfate de baryte ; voir colorants fluorescents comme érythrosinate de césium.

Il faut signaler en outre le procédé simple du lien de SICARD, en le laissant un certain temps après avoir injecté l'arsénobenzène dans la veine, on lache progressivement le lien et l'on évite le choc, c'est la topophylaxie anti-colloïdoclasique.

Analogue à la skeptophylaxie protéinique utilisée en anaphylaxie alimentaire, l'ingestion d'une petite dose du médicament (exemple — antipyrine) permet de supporter la dose massive sans accident.

Nous avons vu que quelquefois cette méthode (qui en principe a pour but de supprimer le choc) pouvait, par sa répétition, amener à elle seule la désensibilisation voir même réussir, alors que cette dernière avait échouée.

Malgré les avantages de cette méthode palliative, on aura toujours en vue la désensibilisation qui seule donne la guérison des accidents de sensibilité médicamenteuse. Elle consiste en partant de doses infinitésimales ne déterminant pas de choc, à amener, par l'emploi de doses croissantes, le sujet à supporter la dose normale sans accidents ni généraux, ni vasculo-sanguins. On utilise pour cela la voie sous-cutanée ; mais la voie épidermique seule, ou après scarification linéaire (cuti-réaction) donne les même résultats dans certains cas. Cette désensibilisation peut être spécifique utilisant le produit, cause des accidents, mais dans quelques cas n'être pas spécifique (exemple, autosérothérapie, injection d'eau chlorurée, injections de peptones) qui suffisent à modifier les milieux humoraux. C'est d'ailleurs la méthode de désensibilisation non spécifique qui a donné le plus de succès en matière d'asthme ou dans une série de dermatoses d'origine colloïdologique.

Quant au traitement symptomatique des chocs, auquel on aura recours momentanément ou faute de mieux, on utilisera surtout deux médicaments qui ont fait leurs preuves, l'adrénaline et l'extrait hypophysaire, auxquels on pourra ajouter la belladone et l'atropine.

De toutes façons, le traitement de ces accidents de sensibilité médicamenteuse est assez souvent délicat et demande de la patience.

CONCLUSIONS

1° — Les travaux sur l'anaphylaxie et l'étude des chocs anaphylactiques peptoniques et hémoclasiques ont amené la question des sensibilités médicamenteuses dans une phase nouvelle et les ont fait rentrer dans l'ordre des phénomènes de sensibilisation générale et d'anaphylaxie.

2° — La sensibilité médicamenteuse est telle que l'absorption, l'injection ou l'inhalation d'une petite dose du médicament suffit pour déterminer un véritable choc colloïdoclasique, qui prouve bien qu'il s'agit de phénomènes analogues aux phénomènes anaphylactiques.

3° — Dans cette variété comme dans les autres, la notion de terrain ou de diathèse domine ; en particulier les troubles du système endocrinien ou du système vago-sympathique. Cette notion est d'une importance capitale au point de vue traitement.

4° — Si l'on met en œuvre systématiquement les méthodes appliquées à l'étude des chocs, en présence de phénomènes inexpliqués, on découvrira que parmi eux, certains relèvent de la sensibilité médicamenteuse.

5° — Parmi ces méthodes, celle des cuti-réactions est une des plus importantes, car elle permet de trouver, parmi de nombreux produits voisins, celui qui est en cause, et ainsi de désensibiliser le sujet.

6° — En présence d'un cas de sensibilité médicamenteuse ainsi mis en évidence, on s'efforcera d'obtenir la désensibilisation par la méthode sous-cutanée, quelquefois dangeureuse, surtout par celle des cuti-réactions particulièrement précieuse dans ces cas.

Enfin, il faudra s'attacher à faire disparaître les troubles endocriniens ou ceux du système vago-sympathique pour modifier le terrain et éviter au sujet ultérieurement une nouvelle sensibilisation.

Vu : *le Doyen,*

H. ROGER.

Vu : *le Président,*

Prof. FERNAND BEZANÇON,

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abrami.** — Anaphylaxie spontanée en médecine. *Vie médicale*, Paris 1924, p. 1915.
- Achard et Flandin.** — Intolérance médicamenteuse et recherche de l'anaphylaxie passive. *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance 13 mars 1914.
- Besredka.** — Anaphylaxie et antianaphylaxie.
- Bruck.** — *Berlin. Klin. Woch.*, Octobre 1910, p. 1929.
- Cruveilhier.** — Anaphylaxie spontanée par antipyrine. *Soc. Biologie*, séance 29 Juillet 1911.
- Danysz (J.).** — Causes des troubles observés après l'injection de produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. *C. R. Ac. des Sciences*, 4 Oct. 1916, p. 246.
- Danysz (J.).** — Causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter ou de les prévenir. *C. R. Ac. des Sciences*, 1916, p. 535.
- Dechambre.** — Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.
- Flandin et Tzanck.** — Anaphylaxie active aux arsénobenzènes chez le cobaye. *Soc. Biologie*, 26 Nov. 1921.
- Fox et Fisher.** — Hypersensibilité aux protéines dans l'eczéma des adultes. *Journal of americ. med. assoc.*, Chicago, 2 Oct. 1920, t. LXXV.
- Girard et Peyre.** — Suppression du choc et modification de la sensibilisation anaphylactique par certains colorants fluorescents. Mécanisme colloïdal. *Ac. des sciences*, 5 Juillet 1926.
- Gougerot.** — L'anaphylaxie dans les maladies infectieuses : tuberculose, lèpre, mycoses, infections à cocci. *XII^e Congrès français de Médecine*, Paris, 14 Oct. 1912.
- Gougerot.** — Eczéma, réaction de défense. *Journal des praticiens*, 19-26 Juillet 1913.
- Gougerot et Blamoutier.** — Dermite eczémateuse professionnelle due à la poudre de palissandre. Anaphylaxie. Crise hémoclasique par application externe. Désensibilisation par voie épidermique. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 5 Mai 1922.
- Gougerot et Blamoutier.** — Intolérance anaphylactique aux applications médicamenteuses externes. Choc hémoclasique par application d'huile de cade. Désensibilisation par voie externe en dermatologie. *Bull. Soc. méd. Hôpitaux*, 5 Mai 1922.
- Gougerot et Blamoutier.** — Anaphylaxie mercurielle. Œdèmes cutanés et muqueux par applications mercurielles externes : diarrhée et hémorragies intestinales mercurielles, réactions localisées intenses au point d'injection. *Bull. soc. méd. Hôpitaux*, 2 Juin 1922.
- Héran et St.-Girons.** — Un cas d'anaphylaxie à la quinine chez un paludéen. Intolérance absolue et urticaire. Antianaphylaxie par voie gastrique. Guérison. *Paris médical*, 1917, N° 34, p. 161.
- Joltrain, Morat et Ley.** — Urticaire géante chez un morphinomane à chaque tentative de sevrage. *Presse médicale*, 9 Nov. 1927.
- Joltrain.** — Rôle de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie. *Journées médicales de Bruxelles* 25 Juin 1922. — *Bruxelles médical*, XII, 1922.
- Klauder (de Philadelphie).** — Hypersensibilité au contact local des arsénobenzols produisant une dermatose eczématiforme chronique et des crises d'asthme. *Archives of dermatology and syphilology*, Chicago, tome V, N° 4, Avril 1922.
- Kutz et Traugott.** — Ueber einen mit Hämatorporphyrie unter dem klinischen Bilde des Schwarzwasserfiebers todlich verlaufenden Fall. Von gleichzeitiger Idiosynkrasie gegen Chinin und Veronal. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 23 Janvier 1925, p. 154.

- Labbé (Marcel) et Haguenau.** — Phénomènes de sensibilisation et de désensibilisation à l'antipyrine. *Bull. Soc. méd. Hôpitaux*, 22 Juillet 1921, p. 1237.
- Lacapère et Lépinay.** — Eruptions artificielles localisées à la suite d'injections d'arsénobenzènes. *Bull. Soc. de Dermatologie et Syphiligraphie*, 8 Mars 1923.
- Milian.** — Phénomènes anaphylactiques et phénomènes de choc. *Presse méd.*, 15 Déc. 1926.
- Noël.** — Urticaire post-arsénobenzolique localisée à la verge. *Bull. Soc. Dermatologie et de Syphiligraphie*, 11 Déc. 1924.
- Pagniez.** — Recherche de l'anaphylaxie dans 2 cas d'intolérance à l'antipyrine. *Soc. méd. des Hôp.*, séance 6 Mars 1914.
- Pagniez et Pasteur-Vallery-Radot.** — Antianaphylaxie digestive. *Annales de Médecine*, Oct. 1920.
- Pasteur-Vallery-Radot et Haguenau.** — Absorption de l'antipyrine par voie stomacale. Son rôle dans les troubles observés chez les sujets sensibilisés. *Extrait des compte-rendus des séances de la Société de Biologie*, séance du 13 Mai 1922, t. LXXXVI, p. 1000.
- Pasteur-Vallery-Radot.** — A propos de l'anaphylaxie à la quinine. Antianaphylaxie et désensibilisation. *Soc. de Path. exotique*, 1920, p. 556.
- Pasteur-Vallery-Radot et Blamoutier.** — Accidents cutanés et muqueux provoqués chez le même malade par le véronal et par un autre produit de la série barbiturique. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 6 Nov. 1925.
- Peshkin.** — Asthme et hypersensibilité à l'ipéca. *The journal of the american Association*, Chicago, T. LXXV, N° 17, 23 Oct. 1920. — *Presse médicale*, 12 Janvier 1921.
- Ravaut et Weissenbach.** — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez malade ayant reçu 4 injections d'arsénobenzène. *Gaz. des Hôpitaux*, 14 Févr. 1911.
- Roch et Pierre Gautier.** — Idiosyncrasie à l'égard de l'antipyrine. — Choc hémoclasique et cuti-réaction. *Bull. soc. méd. Hôp.*, Juin 1921.
- Roch et Ch. Saloz.** — Idiosyncrasie à l'égard de la farine de lin. Choc hémoclasique et cuti-réaction. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, Juin 1921, p. 868.
- Sée (G.).** — De la tolérance des médicaments. *Bull. général de Thérapeutique*, 1869, t. LXXVII, p. 105.
- Sicard et Paraf.** — Anticollœdoclasie arsenicale par carbonate de soude intraveineux. *Bull. Soc. méd. des Hôpitaux*, 14 Janv. 1921, p. 11.
- Thibierge.** — Eruptions professionnelles. *La Pratique de Dermatologie*, t. II, p. 426.
- Tzanck.** — Choc passif chez le cobaye par injection intracardiaque de sérum d'intolérants et d'arsénobenzène. *Soc. de Biologie*, 12 Nov. 1921.
- Widal, Abrami et E. Brissaud.** — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique, signification de l'hémoclasie. *Presse médicale*, 23 Avril 1920.
- Widal et Pasteur-Vallery-Radot.** — Désensibilisation et résensibilisation à volonté chez une malade anaphylactisée à l'antipyrine. *Gaz. des Hôp.*, N° 18, Mars 1921.
- Widal et Pasteur-Vallery-Radot.** — Anaphylaxie à l'antipyrine après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, séance du 12 Janvier 1920.
- Widal, Abrami et Pasteur-Vallery-Radot.** — Antianaphylaxie. Etude générale. Pathogénie. *Rapport au XV^e Congrès français de Médecine*, Strasbourg, 1921.
- Widal, Abrami et Joltrain.** — Un cas d'eczéma par contact avec l'émétine, un cas d'asthme par inhalation de poudre d'ipéca. *Presse médicale*, N° 32, 22 Avril 1922.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	3
Historique	5
La sensibilité médicamenteuse	9
I. Sensibilité médicamenteuse par voie digestive	11
II. Sensibilité médicamenteuse par voie veineuse	21
III. Sensibilité médicamenteuse par voie respiratoire ..	25
IV. Sensibilité médicamenteuse par voie cutanée	28
Rapports des faits de sensibilité médicamenteuse avec l'anaphylaxie	32
Observations cliniques	35
Traitement	40
Conclusions	42
Bibliographie	45

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction	1
2. Theoretical Framework	10
3. Methodology	25
4. Data Collection	35
5. Results	45
6. Discussion	55
7. Conclusion	65
8. References	75
9. Appendix	85
10. Glossary	95
11. Index	105

